

BEST AVAILABLE COPY



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|--|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C09K 3/30, A61K 9/72</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/11495</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. August 1991 (08.08.91)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00177</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Januar 1991 (31.01.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 03 272.8 3. Februar 1990 (03.02.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (nur für AU CA GB): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WEIL, Hans-Hermann [DE/DE]; Am Römer 2, D-6551 Gau-Bickelheim (DE). DAAB, Ottfried [DE/DE]; Schillerstraße 2a, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> | <p>(74) Anwalt: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH; A Patente, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> | |
| <p>(54) Title: NOVEL VEHICLE GAS MIXTURES AND THEIR USE IN MEDICAL PREPARATIONS</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE TREIBGASMISCHUNGEN UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel advantageous vehicle gas mixtures contain two or more components, at least one of which is a partly fluorinated lower alkane, and may be used in medical preparations.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Neue vorteilhafte Treibgasmischungen enthalten zwei oder mehr Komponenten, von denen mindestens eine ein teilfluoriertes niederes Alkan ist und können in Arzneimittelzubereitungen Verwendung finden.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | ES | Spanien | ML | Mali |
| AU | Australien | FI | Finnland | MN | Mongolei |
| BB | Barbados | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| BE | Belgien | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BF | Burkina Faso | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BG | Bulgarien | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BJ | Benin | GR | Griechenland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | HU | Ungarn | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | IT | Italien | SD | Sudan |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | JP | Japan | SE | Schweden |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SN | Senegal |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SU | Soviet Union |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | TD | Tschad |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | TG | Togo |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | | |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |

Neue Treibgasgemischungen und ihre Verwendung in
Arzneimittelzubereitungen

Die Erfindung betrifft neue Treibgasgemischungen, in denen als typischer Bestandteil teilfluorierte niedere Alkane wie 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (TG 227) enthalten sind, die Verwendung dieser Treibgasgemischungen in Arzneimittelzubereitungen, die zur Erzeugung von Aerosolen geeignet sind, sowie diese Arzneimittelzubereitungen selbst.

Aerosole von pulverförmigen (mikronisierten) Arzneistoffen werden vielfach in der Therapie, z.B. in der Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen, eingesetzt. Soweit solche Aerosole nicht durch Zerstäuben des Arzneipulvers oder durch Versprühen von Lösungen erzeugt werden, benutzt man Suspensionen der Arzneistoffe in verflüssigten Treibgasen. Als solche dienen hauptsächlich Mischungen aus TG 11 (Trichlorfluormethan), TG 12 (Dichlordifluormethan) und TG 114 (1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan), ggf. unter Zusatz von niederen Alkanen, etwa Butan, Pentan oder auch von DME (Dimethylether). Mischungen solcher Art sind beispielsweise aus der deutschen Patentschrift 1178975 bekannt.

Wegen ihres negativen Einflusses auf die Erdatmosphäre (Zerstörung der Ozonschicht, Treibhauseffekt) ist der Einsatz der Chlorfluorkohlenwasserstoffe zu einem Problem geworden, so daß nach anderen Treibgasen bzw. Treibgasgemischungen gesucht wird, von denen die genannten negativen Wirkungen nicht oder wenigstens in geringerem Maß ausgehen.

Die Suche stößt jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten, weil Treibgase, die therapeutisch eingesetzt werden sollen, zahlreiche Kriterien zu erfüllen haben, die nicht leicht in Einklang miteinander zu bringen sind, etwa hinsichtlich Toxizität, Stabilität, Dampfdruck, Dichte, Löseverhalten.

Wie nun gefunden wurde, sind aus zwei oder mehr Komponenten bestehende Treibgasmischungen, die mindestens ein teilfluoriertes niederes Alkan und gegebenenfalls eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe TG 11, TG 12, TG 114, niederes Alkan und Dimethylether enthalten, für den Einsatz in therapeutisch anwendbaren Zubereitungen besonders geeignet.

Als teilfluorierte niedere Alkane im Sinne der Erfindung eignen sich vor allem TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan, TG 125 (Pentafluorethan), TG 134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und TG 152a (1,1-Difluorethan). Von den Alkanen kommen insbesondere Propan, Butan und Pentan, vorzugsweise die n-Verbindungen, in Betracht. Zur Optimierung der Eigenschaften des Treibgasgemischs können Zusätze der bisher hauptsächlich verwendeten Treibgase TG 11, TG 12 und TG 114 nützlich sein, weil sie eine relativ hohe Dichte aufweisen. Arzneimittelzubereitungen, die auf der Basis der neuen Treibgasmischungen hergestellt werden, enthalten neben dem Wirkstoff (z.B. in suspendierter Form) im allgemeinen einen für diese Zwecke gebräuchlichen oberflächenaktiven Stoff, etwa einen Ester eines Polyalkohols, etwa einen Sorbitanester mit höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren, z.B. Sorbitantrioleat, oder ein Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure oder ein Phospholipid, etwa ein Lecithin. Der Hilfsstoff kann in der Mischung gelöst oder ungelöst vorliegen.

Um das Sedimentieren suspendierter Arzneistoffteilchen

hintanzuhalten, ist es günstig, solche Mischungen der verflüssigten Treibgase zu verwenden, deren Dichte sich nicht erheblich von der Dichte des suspendierten Stoffes unterscheidet. Jedoch sind auch Mischungen mit größeren Dichteunterschieden zwischen Arzneistoff und verflüssigtem Treibgasgemisch brauchbar. Es hat sich nämlich gezeigt, daß entmischte Suspensionen durch Schütteln leicht wieder im hier vorgeschlagenen Suspensionsmedium gleichmäßig verteilt werden können.

Die Mengenverhältnisse der einzelnen Mischungsbestandteile des Treibgases können in weiten Grenzen variiert werden. Der Anteil (jeweils in Gewichtsprozent) beträgt für TG 227 10 bis 99 %, für TG 125 20 bis 75 %, für TG 134a 20 bis 75 %, für TG 152a 25 bis 80 %. Die Mischung kann darüber hinaus 0 bis 50 % Propan und/oder Butan und/oder Pentan und/oder DME und 0 bis 25 % TG 11, TG 12 und/oder TG 114 enthalten. Innerhalb der genannten Grenzen werden die Bestandteile so gewählt, daß sich insgesamt 100 % ergeben. Bevorzugt sind Treibgasgemischungen, die 30 bis 95 % TG 227 enthalten.

Der Anteil an suspendiertem Arzneistoff an der fertigen Zubereitung beträgt zwischen 0,001 und 5 %, vorzugsweise 0,005 bis 3 %, insbesondere 0,01 bis 2 %. Die oberflächenaktiven Stoffe werden in Mengen von 0,01 bis 10 %, vorzugsweise 0,05 bis 5 %, insbesondere 0,1 bis 3 % zugegeben (hier wie bei den Arzneistoffen sind Gewichtsprozent der fertigen Zubereitung angegeben). Als Arzneistoffe in den neuen Zubereitungen können alle Substanzen dienen, die für die inhalative, ggf. auch für die intranasale Anwendung geeignet sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetika, Anticholinergika, Steroide, Antiallergika,

PAF-Antagonisten sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Als Betamimetika:

Bambuterol

Bitolterol

Carbuterol

Clenbuterol

Fenoterol

Hexoprenalin

Ibuterol

Pirbuterol

Procaterol

Reproterol

Salbutamol

Salmeterol

Sulfonterol

Terbutalin

Tulobuterol

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Tropiumchlorid

Benzilsäure-N- β -fluorethyl-nortropinester-methobromid

Als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Als PAF-Antagonisten:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

Die Wirkstoffe können auch kombiniert werden, z.B.
Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetika
plus Antiallergika.

Beispiele für erfindungsgemäße Zubereitungen (Angabe in Gewichtsprozent):

- | | | | |
|-----|---------------------------------|-----|------------------------------|
| 1.) | 0,10 % Oxitropiumbromid | 2.) | 0,3 % Fenoterol |
| | 0,01 % Sojalecithin | | 0,1 % Sojalecithin |
| | 4,0 % Pentan | | 10,0 % Pentan |
| | 95,89 % TG 227 | | 70,0 % TG 227 |
| | | | 19,6 % TG 134a |
| 3.) | 0,1 % Ipratropiumbromid | 4.) | 0,3 % Fenoterol |
| | 0,1 % Sojalecithin | | 0,1 % Sojalecithin |
| | 25,0 % Pentan | | 30,0 % TG 11 |
| | 10,1 % TG 227 | | 49,6 % TG 134a |
| | 64,7 % TG 134a | | 20,0 % TG 227 |
| 5.) | 1,5 % Dinatrium- cromoglicat | 6.) | 0,3 % Salbutamol |
| | 0,1 % Tween 20 | | 0,2 % Span 85 |
| | 97,0 % TG 227 | | 20,0 % Pentan |
| | 1,4 % Butan | | 30,0 % TG 227 |
| | | | 49,5 % TG 134a |
| 7.) | 0,15 % Fenoterol | 8.) | 0,1 % Ipratropium- bromid |
| | 0,06 % Ipratropium- bromid | | 0,1 % Sojalecithin |
| | 0,10 % Sojalecithin | | 20,3 % TG 125 |
| | 40,00 % TG 11 | | 25,5 % TG 152a |
| | 39,69 % TG 134a | | 54,0 % TG 227 |
| | 20,00 % TG 227 | | |

Patentansprüche

1. Treibgasgemischungen aus zwei oder mehr Komponenten, die mindestens ein niederes teilfluoriertes Alkan und gegebenenfalls eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe TG 11, TG 12, TG 114, niederes Alkan und DME enthalten.
2. Treibgasgemischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das teilfluorierte niedere Alkan eine Verbindung aus der Gruppe 1,1-Difluorethan, 1,1,1,2-Tetrafluorethan, Pentafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und das niedere Alkan, Propan, Butan oder Pentan ist.
3. Treibgasgemischungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen oberflächenaktiven Stoff enthalten.
4. Treibgasgemischungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff ein Phospholipid, ein Sorbitanester mit einer höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäure oder ein Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure ist.
5. Treibgasgemischung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff ein Lecithin, ein Polyoxyethylensorbitanoleat oder Sorbitantriöleat ist.
6. Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung von Pulveraerosolen auf der Basis von Treibgasgemischungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Steroid,

ein Antiallergikum oder einen PAF-Antagonisten oder eine Kombination solcher Verbindungen enthalten.

7. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,
daß als Betamimetikum

Bambuterol

Bitolterol

Carbuterol

Clenbuterol

Fenoterol

Hexoprenalin

Ibuterol

Pirbuterol

Procaterol

Reproterol

Salbutamol

Salmeterol

Sulfonterol

Terbutalin

Tulobuterol

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylamino-butyl)- 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol

als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid
Oxitropiumbromid
Tropiumchlorid
Benzilsäure-N- β -fluorethyl-nortropinester-methobromid

als Steroide:

Budesonid
Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)
Dexamethason-21-isonicotinat
Flunisolid

als Antiallergikum:

Dinatriumcromoglicat
Nedocromil

als PAF-Antagonisten:

WEB 2086
WEB 2170
WEB 2347

verwendet wird.

8. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und eines der in Anspruch 6 genannten Anticholinergika umfaßt.
9. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und Dinatriumcromoglicat umfaßt.
10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe

eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten enthält.

11. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe Dinatriumcromoglicat und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten umfaßt.
12. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man nach üblichen Methoden mikronisierte Arzneimittelwirkstoffe in einer verflüssigten Treibgasmischung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 suspendiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00177

| | | |
|--|---|---|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int.Cl. ⁵ C 09 K 3/30 A 61 K 9/72 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched † | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| Int.Cl. ⁵ | C 09 K; A 61 K | |
| Documentation Searched Other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched * | | |
| | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT * | | |
| Category * | Citation of Document, † with indication, where appropriate, of the relevant passages ‡ | Relevant to Claim No. ‡ |
| P, X | EP, A; 0384371 (HOECHST) 29 August 1990 see page 2, lines 3 - 24; claims 1-3; examples 1-4 | 1-5 |
| Y | EP, A; 0247608 (RICHARDSON-VICKS) 02 December 1987 see page 3, lines 42 - 54; claims 1-4 | 1-5, 7 |
| Y | WO, A; 8707502 (PHARES PHARMACEUTICAL RESEARCH N.V.) 17 December 1987 see page 3, lines 32-35 see page 4, lines 1-2; claims; table 4, page 17 | 1-5, 7 |
| | | |
| * Special categories of cited documents: † <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition, or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"8" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | | Date of Mailing of this International Search Report |
| 26 March 1991 (26.03.91) | | 27 May 1991 (27.05.91) |
| International Searching Authority | | Signature of Authorized Officer |
| European Patent Office | | |

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

SA 44133

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

15/05/91

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0384371 | 29-08-90 | DE-A- 3905726 | 30-08-90 |
| EP-A-0247608 | 02-12-87 | US-A- 4778674 | 18-10-88 |
| | | AU-B- 589341 | 05-10-89 |
| | | AU-A- 7343387 | 03-12-87 |
| | | JP-A- 62288679 | 15-12-87 |
| WO-A-8707502 | 17-12-87 | EP-A- 0309464 | 05-04-89 |
| | | JP-T- 1502979 | 12-10-89 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/00177

| | | |
|---|---|----------------------------------|
| I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Kl. 5 C09K3/30 ; A61K9/72 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Kl. 5 | C09K ; A61K | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ | | |
| Art. ¹⁰ | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| P,X | EP,A,0384371 (HOECHST) 29 August 1990 siehe Seite 2, Zeilen 3 - 24; Ansprüche 1-3; Bei spiele 1-4 | 1-5 |
| Y | EP,A,0247608 (RICHARDSON-VICKS) 02 Dezember 1987 siehe Seite 3, Zeilen 42 - 54; Ansprüche 1-4 | 1-5, 7 |
| Y | WO,A,8707502 (PHARES PHARMACEUTICAL RESEARCH N.V.) 17 Dezember 1987 siehe Seite 3, Zeilen 32 - 35 siehe Seite 4, Zeilen 1 - 2; Ansprüche; Tabelle 4, Seite 17 | 1-5, 7 |
| <p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche | Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts | |
| 26. MAERZ 1991 | 27. 05. 91 | |
| Internationale Recherchenbehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten | |
| EUROPAISCHES PATENTAMT | V. Toribio Nidia TORIBIO | |

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

SA 44133

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 15/05/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

15/05/91

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A-0384371 | 29-08-90 | DE-A- 3905726 | 30-08-90 |
| EP-A-0247608 | 02-12-87 | US-A- 4778674 | 18-10-88 |
| | | AU-B- 589341 | 05-10-89 |
| | | AU-A- 7343387 | 03-12-87 |
| | | JP-A- 62288679 | 15-12-87 |
| WO-A-8707502 | 17-12-87 | EP-A- 0309464 | 05-04-89 |
| | | JP-T- 1502979 | 12-10-89 |

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.